·综述与观点·

雌激素及其受体在病理性疼痛中的作用机制

何帮靖[1]，周明旺[2*]，张朋威[1]

1.730000 甘肃省兰州市，甘肃中医药大学
2.730000 甘肃省兰州市，甘肃省中医院矫形骨科
*通信作者：周明旺，教授；Email：zmw@126.com

【摘要】 病理性疼痛是一种严重的慢性疾病，包括炎症性疼痛、神经病理性疼痛和癌性疼痛。大量研究证实，雌激素及其受体与病理性疼痛之间存在紧密联系，对其发生和发展有着不可忽视的作用，因此深受国内外诸多研究者的关注。结合近几年国内外相关文献，本文阐述了雌激素及其受体在病理性疼痛中作用机制的相关研究进展，旨在为病理性疼痛的防治和治疗提供理论依据并指导未来研究方向。

【关键词】 雌激素；雌激素受体；炎症性疼痛；神经病理性疼痛；癌性疼痛
【中图分类号】 R 441.1 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0377

Mechanism of Estrogen and Estrogen Receptors in Pathologic Pain

He Bangjing[1]，*Zhou Mingwang*[2*]，*Zhang Pengwei*[1]
1.Gansu University of Chinese Medicine，Lanzhou 730000，China；
2.Department of Orthopaedics，Gansu Hospital of Traditional Chinese Medicine，Lanzhou 730050，China

【Abstract】 Pathologic pain is a serious chronic disease，including inflammatory pain，neuropathic pain and cancer pain. Previous studies have proved a close correlation of estrogen and its receptors with pathologic pain，which plays an important role in its occurrence and development，therefore，it has attracted the attention of many researchers at home and abroad. Combining the relevant literature at home and abroad in recent years，this paper reviews the relevant research progress of the mechanism of estrogen and its receptors in pathologic pain，in order to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of pathologic pain，as well as the guidance for future research.

【Key words】 Estrogens；Estrogen receptor；Inflammatory pain；Neuropathic pain；Cancer pain

在 2020 年，国际疼痛学会再次修定对疼痛的定义，即“疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验，或与此相似的经历[1]。”疼痛信号被痛觉感受器检测后产生兴奋，经由神经纤维传递，接收到神经纤维传输信号的背根神经节（dorsal ganglia root， DRG），再将其输送到中枢神经系统而产生痛觉。病理性疼痛是临床上最常见的疼痛类型之一，分为炎症性疼痛、神经病理性疼痛和癌性疼痛，因其发生发展过程中复杂的作用机制，这使得在今后研究中寻找有价值的疼痛调控靶标具有重要意义。既往针对动物模型的研究发现，与雄鼠相比，雌鼠往往表现出痛觉过敏，补充雌激素可逆转这一症状[2]。同时，抑制或敲除雌激素受体可降低疼痛阈值[3]。在临床研究中，疼痛引起的性别差异是众所周知的，流行病学调查发现，相比于男性，女性对痛觉的敏感度更高，耐受性更低，痛阈值更低[4-5]，这种痛觉感受差异可能与性激素的不同有关，而雌激素被认为是影响感觉处理和转导的重要因素。随着对病理性疼痛研究的深入，雌激素相关性疼痛备受关注，但有关机制还不十分明确，研究雌激素在病理性疼痛中的作用机制，可能为临床制定性别差异化诊疗方案提供依据，以提高临床治疗效果，改善疼痛患者的生活质量。故本文旨在阐述雌激素及其受体在病理性疼痛的最新认识，对其在病理性疼痛发生、发展中的疼痛调控机制进行综述，以期为深入研究病理性疼痛提供思路。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81860861，82060876）；中医药高级人才工作室建设项目
引用本文：何帮靖，周明旺，张朋威. 雌激素及其受体在病理性疼痛中的作用机制[J]. 中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0377.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］
HE B J，ZHOU M W，ZHANG P W. Mechanism of estrogens and estrogen receptors in pathologic pain［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.
本文数字出版日期：

1 雌激素及其受体概述

雌激素是一种类固醇激素，主要组成包括雌酮（Estrone，E1）、17β-雌二醇（17β-estradiol，E2）和雌三醇（Estriol，E3）。E1在体内含量最少，主要由卵巢颗粒细胞合成；E2在体内含量丰富，作用最强，对周围细胞和组织具有调控作用，主要由卵巢颗粒细胞产生。绝经后卵巢停止产生E2，性腺外位点可产生E2，如乳腺的间充质细胞、成骨细胞、软骨细胞等。睾酮和雄烯二酮通过芳香化酶催化而产生的E1和E2是雌激素的重要来源之一，此外神经元和星形胶质细胞也可通过表达芳香化酶而产生雌激素[6]；E3是体内E2的代谢物，存在于尿液中，主要在妊娠期女性的胎盘中产生。雌激素同时也对体内其他生理功能有调节作用，包括对免疫系统（如中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞）和神经系统（如小胶质细胞、星形胶质细胞）的调节，以及对感觉、认知、情绪等精神活动的调节[7]。

雌激素与特定的雌激素受体（estrogen receptor，ER）结合发挥功能，根据分布位置被分为核受体（nER）和膜受体（mER）。nER主要包括ERα和ERβ两种，由不同基因编码而成，在各个组织中均有表达，ERα在子宫和垂体中水平最高，ERβ在卵巢（仅在颗粒细胞）、肺和前列腺中的水平最高，这提示ERα和ERβ可能因组织分布不同而存在功能差异，但在脑组织中都参与痛觉传递和痛觉抑制[8]。G蛋白偶联雌激素受体（G-protein coupled estrogen receptor，GPER）属于mER，与其他雌激素受体相比，GPER对E2具有较低的结合亲和力，这可能与GPER对雌激素的快速反应和第二信使介导的细胞内信号级联的激活有关[9]，GPER既可参与炎症性疼痛介导的外周敏化，又可参与神经性疼痛中的神经元致敏和神经炎症反应[10]。

2 雌激素及其受体对炎症性疼痛的调节作用

2.1 炎症性疼痛的机制概述

炎症性疼痛主要由有毒化学物质和机械、热刺激激活外周伤害感受器引起，主要表现为痛觉过敏和异常疼痛。外周组织损伤通过触发免疫细胞释放一系列炎症介质诱导炎症反应，这些介质与伤害性神经元上表达的受体结合，导致神经元过度兴奋，从而进一步将伤害性信号传递给DRG、脊髓背角和大脑，有助于感知疼痛的诱导和维持。此外，炎症介质诱导瞬态电压感受器相关离子通道敏化而导致周围敏化。雌激素可通过ER参与炎症介质（如营养因子、细胞因子、趋化因子）和相关离子通道的表达来调控炎症性疼痛的形成、产生、维持及缓解。

2.2 雌激素通过ER参与炎症介质的表达调控炎症性疼痛

神经生长因子（nerve growth factor，NGF）是一种在外周组织中产生的神经营养因子，也是参与炎症性疼痛的重要炎症介质。E2通过MEK/ERK1/2信号通路显著降低NGF的表达和释放，调节痛觉过敏的形成，即使在转化生长因子-β1或IL-1β的刺激下也是如此[11]。花生四烯酸被环氧化酶-2（COX-2）代谢成为前列腺素E2（PGE2）以促进炎性细胞的活化和迁移，并通过其受体直接触发痛觉感受器，E2可通过上调COX-2的表达来增加PGE2的转化以维持炎症性疼痛的产生[12]。雌激素缺乏可激活NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor thermoprotein domain 3，NLRP3）炎症小体，促进炎症因子产生，增强痛感[13]。趋化因子（CCL）可通过直接激活伤害感受性感觉神经元而参与炎症性疼痛的启动和维持。在ER或芳香化酶的敲除小鼠模型中，雌激素转导途径中的扰动降低了CXCL13/CXCR5的表达，削弱了p38磷酸化，减少Nav1.8电流密度进而不能维持炎症性疼痛[14-15]。雌激素通过下调P物质、促炎细胞因子（IL-1β、TNF-α和IL-6等）在椎间盘中的表达而起到抗炎和抗痛觉过敏作用[16]。雌激素通过作用于ER以削弱白细胞介素（IL）-23对雌性小鼠DRG中诱导的p38磷酸化，进而抑制炎症因子级联反应从而减轻疼痛[17-18]。

2.3 雌激素通过ER参与相关离子通道的表达调控炎症性疼痛

瞬时受体电位香草酸亚型1（transient receptor potential vanilloid subfamily 1，TRPV1）是在感觉神经元上表达的阳离子通道，在炎症性疼痛发病机制中起到重要作用。E2以剂量依赖性方式上调TRPV1的表达来参与炎症性疼痛的产生[19]。外周5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）可增加炎症反应，从而发挥伤害性作用，5-HT受体可以作用于表达TRPV1通道的感觉神经元，促进该通道的磷酸化而增强外周敏化[20]。研究发现，E2通过ERβ和MAPK/ERK信号通路下调质膜单胺转运蛋白的基因表达以减少5-HT再摄取从而缓解痛觉[21]。另研究表明，PGE2还可增强TRPV1的表达、细胞表面和轴突运输，从而增强该受体的活性[22]。

3 雌激素及其受体与神经病理性疼痛

3.1 神经病理性疼痛的机制概述

神经病理性疼痛被定义为由躯体感觉系统病变或疾病引起的疼痛[23]，其机制涉及到外周和中枢两方面，前者是神经纤维末端受到损伤、毒素、药物、炎症介质等影响后，神经纤维密度改变，致使神经元兴奋而刺激神经性疼痛的发生，并诱导突触受体通道表达和组成的

改变，导致异常信号传输以维持痛觉。此外，有些细胞（胶质细胞和自主神经元）可以通过改变其数量、通道表达等来诱导痛觉过敏；后者是在强烈或持续刺激下，中枢神经系统的伤害性感受器离子通道表达增加而下调痛阈值和提高疼痛敏感度。此外，小胶质细胞和星形胶质细胞被附近神经元释放的兴奋性神经递质激活而释放营养因子和促炎细胞因子，参与神经病理性疼痛的形成和维持[24]。雌激素通过作用外周和中枢机制实现对神经病理性疼痛的调控。

3.2 雌激素通过作用于外周神经调控神经病理性疼痛

既往有研究利用多种啮齿类动物模型，探究其启动和维持的外周机制，如神经损伤模型（spared nerve injury，SNI）、坐骨神经慢性压迫模型（chronic construction injury，CCI）和脊神经结扎模型（spinal nerve ligation，SNL）[25-27]。E2 通过上调 OVX 大鼠 DRG 中电压门控氯化物通道 -3 的表达来减弱 SNI 诱导的神经元兴奋性，并显著改善 SNIOVX 大鼠的冷痛阈值[25]。E2 能显著降低 CCI 模型大鼠的机械和热痛阈值，且这种增加敏感性的机制可能与背根神经节中 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体 1（NMDAR1）表达的上调有关，提示雌激素可能通过调控 NMDAR1 的表达在周围神经疼痛中参与痛觉过敏和异常疼痛的产生和维持[26]。研究证实 ERβ 选择性激动剂在神经性疼痛的 SNL 模型中具有抗过敏作用，同时也缓解了化疗（紫杉醇，奥沙利铂和长春新碱）诱导的神经性疼痛异常[27]。

3.3 雌激素通过作用于中枢神经调控神经病理性疼痛

中枢神经系统内的神经病理学变化，包括神经炎症和神经元兴奋性增加，是由神经 - 神经胶质细胞传输的改变驱动的。脊髓丘脑束损伤后谷氨酸水平显著增加，伴随出现异常疼痛和痛觉过敏，施用 E2 可降低同侧下丘脑腹侧后外侧细胞核中的谷氨酸水平，并显著增加机械性异常痛和热痛觉过敏阈值以减轻疼痛[28]。神经发生病变后会影响脊髓神经元特性，从而改变其离子通道表达水平。例如，5-HT 受体参与组织受损和神经病变后的疼痛促进[29]，E2 通过 ERα 调节 5-HT 2A 受体和 TRPV1 共表达，加剧伤害性疼痛行为和疼痛信号传导[30]。脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）是周围和中枢神经系统疼痛传递中的关键神经调节剂，雌激素可增加 BDNF 的蛋白水平，增强 BDNF/TrkB 信号传导参与疼痛反应[31]。BDNF 除作用于小胶质细胞外，还可抑制突触前 GABAA受体,减少突触前抑制,引起神经元自发活动[32]。在大鼠 SNL 模型，发现突触后抑制电流减弱和突触前 G 蛋白门控内向整流钾离子通道表达减少也会出现类似的去抑制效应[33-34]。E2 通过降低电容，减少瞬态和持续钾电流，并改变瞬态电流的电压依赖性和动力学来增强神经元中 GABA 和 AMPA 突触电导的去极化反应[35]。由损伤神经元和被激活神经胶质细胞介导的炎症介质可以影响神经病理性疼痛的中枢神经系统病理变化，例如，背角神经元在大鼠 CCI 模型中显示 CCL13/CCR5 的表达升高；干扰素 -γ 可促使小胶质细胞发生活；在大鼠 SNL 模型，发现星形胶质细胞和 CD4+T 细胞大量分泌 IL-17。E2 可通过调节 CCL、促炎因子、神经胶质细胞参与中枢神经系统疼痛传导来促进神经病理性疼痛的形成和维持[36-39]。

4 雌激素及其受体与癌性疼痛

4.1 癌性疼痛的机制概述

癌性疼痛被定义为由原发癌症本身或肿瘤转移引起的疼痛。骨癌痛是一种既有炎性疼痛又有神经性疼痛成分的复杂痛觉状态。目前研究最常见的动物模型是骨癌痛模型。骨癌痛是临床上最常见的疼痛类型之一，大约 60%-84% 的晚期癌症患者皆经历不同程度的骨痛。癌细胞转移到骨骼，病人所经历的疼痛机制是复杂的，其涉及到炎症细胞、肿瘤细胞、骨细胞、基质细胞和神经元之间的相互作用[40]。

4.2 雌激素通过 ER 作用于细胞和离子通道调控骨癌痛

破骨细胞和肿瘤细胞将产生的 H+ 释放到细胞外，以营造酸性环境激活酸敏感离子通道（如 TRPV1），刺激基质细胞产生并释放生长因子（NGF、BDNF）和促炎介质（IL-1β、IL-6）[41-42]，刺激巨噬细胞产生促炎细胞因子（IL-1β、IL-6、TNFα）和前列腺素[43]，通过与感觉神经元上的受体结合来诱导疼痛[44]。有研究证实，骨癌痛模型中肿瘤细胞释放的胰岛素样生长因子 -1 的增加与 DRG 神经元中 TRPV1 通道的表达与活化相关[45]。结合前述，雌激素可通过调控 TRPV1 通道的激活来参与骨癌痛的形成和发展。

E2 和 GPER 选择性配体 G-1 触发了 GPER/EGFR/ERK/c-fos 信号通路，通过上调缺氧诱导因子导致血管内皮生长因子（VEGF）增加[46]，并通过该信号通路加剧骨癌痛[47]。ERα 可以通过 CCL2/CCR2 信号通路以促进癌细胞迁移并将免疫抑制细胞招募到肿瘤微环境中，同时还可以经 CXCL12/CXCR4 信号通路激活星形胶质细胞活化和增加芳香化酶的表达，这些有助于骨癌痛的发展和维持[48-51]。GPER 通过促进谷氨酸能神经元中钙 / 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 IIα 的功能性上调和增加谷氨酸受体 -1 亚基对兴奋性突触的聚集以促进兴奋性传递和上调 α1 亚基和下调 γ2 亚基来减少脊髓中的抑制性传递以促进骨癌痛的发展[52]。雌激素受体相关受体 α（estrogenreceptor-relatedreceptor α，ERRα）通过上调破骨细胞生成抑制剂骨蛋白和 VEGF，促进肿瘤细胞局部生长，但抑制乳腺癌细胞在

骨中的增殖及破骨细胞的分化和活性，进而限制骨肿瘤的发生[53]。

进一步研究发现，ERRα 可能通过 ERRα 介导的趋化因子（CCL17 和 CCL20）的诱导和 TGF-β3 的降低来激活骨微环境中的免疫反应，抑制了肿瘤细胞在骨中锚固后乳腺癌细胞的生长[54]。然而，对于去势抵抗性前列腺癌的研究发现，过表达 ERRα 显著增加了骨中前列腺癌和转移的进展，机制研究显示，该受体通过增加转移因子（如 VEGF-A、WNT5A、TGF-β1）的表达，并产生有利于生长的肿瘤环境，从而增强骨重塑[55]。因此，在不同的癌症类型或骨转移阶段，ERRα 的功能似乎不一致，甚至相反的原因是一个有待探索的关键课题。

5 总结与展望

目前随着老龄化人口的逐年增多，退行性疾病和相应慢性病的患病率也同时上升，导致病理性疼痛的发病率日趋增高，逐渐成为一大难题。临床上常用的阿片类镇痛药物仅能暂缓病人的疼痛，且具有成瘾、耐受等不良反应，因此开发新型镇痛药物迫在眉睫。近年来，诸多研究者继续深入探讨其具体机制，临床研究和流行病学调查显示，病理性疼痛的发生发展与雌激素及其受体存在密切关联，雌激素及其受体是否可作为新型镇痛靶点而广受关注。然而，研究发现雌激素在病理性疼痛的作用机制繁多，甚至有些还存在相反的作用，因此，进一步明确雌激素调节疼痛的信号通路从而筛选出关键靶点来治疗和预防病理性疼痛，以及开发出相应的镇痛药物在病理性疼痛研究中是至关重要的。本文从炎症性疼痛、神经病理性疼痛和癌性疼痛三方面概述了雌激素及其受体在其中的疼痛调控机制，以期为继续深入研究病理性疼痛提供参考。

作者贡献：何帮靖提出研究选题方向、搜集及整理相关文献，并撰写论文初稿；张朋威负责论文的修订；周明旺负责文章的质量控制及审校，并对文章整体负责；所有作者确认了论文的最终稿。

本文无利益冲突。

参考文献

［1］宋学军，樊碧发，万有，等. 国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析［J］. 中国疼痛医学杂志，2020，26（9）：641-644. DOI：10.3969/j.issn.1006-9852.2020.09.001.

［2］ZHANG W X，WU H，XU Q，et al. Estrogen modulation of pain perception with a novel 17β-estradiol pretreatment regime in ovariectomized rats［J］. Biol Sex Differ，2020，11（1）：2. DOI：10.1186/s13293-019-0271-5.

［3］LI L L，FAN X T，WARNER M，et al. Ablation of estrogen receptor alpha or beta eliminates sex differences in mechanical pain threshold in normal and inflamed mice［J］. Pain，2009，143（1/2）：37-40. DOI：10.1016/j.pain.2009.01.005.

［4］张雨桐，王姿雯，杜佳蓉，等. 雌激素参与慢性痛的性别差异［J］. 中国疼痛医学杂志，2018，24（7）：536-541. DOI：10.3969/j.issn.1006-9852.2018.07.012

［5］LABASTIDA-RAMÍREZ A，RUBIO-BELTRÁN E，VILLALÓN C M，et al. Gender aspects of CGRP in migraine［J］. Cephalalgia，2019，39（3）：435-444. DOI：10.1177/0333102417739584.

［6］SALDANHA C J，DUNCAN K A，WALTERS B J. Neuroprotective actions of brain aromatase［J］. Front Neuroendocrinol，2009，30（2）：106-118. DOI：10.1016/j.yfrne.2009.04.016.

［7］SANTEN R J，SIMPSON E. History of estrogen: its purification，structure，synthesis，biologic actions，and clinical implications［J］. Endocrinology，2019，160（3）：605-625. DOI：10.1210/en.2018-00529.

［8］LU H，OZAWA H，NISHI M，et al. Serotonergic neurones in the dorsal raphe nucleus that project into the medial preoptic area contain oestrogen receptor beta［J］. J Neuroendocrinol，2001，13（10）：839-845. DOI：10.1046/j.1365-2826.2001.00695.x.

［9］ALEXANDER S P，CHRISTOPOULOS A，DAVENPORT A P，et al. The concise guide to pharmacology 2021/22: g protein-coupled receptors［J］. Br J Pharmacol，2021，178（Suppl 1）：S27-S156. DOI：10.1111/bph.15538.

［10］XU Z Z，XIE W L，FENG Y Q，et al. Positive interaction between GPER and β-alanine in the dorsal root ganglion uncovers potential mechanisms: mediating continuous neuronal sensitization and neuroinflammation responses in neuropathic pain［J］. J Neuroinflammation，2022，19（1）：164. DOI：10.1186/s12974-022-02524-9.

［11］SHANG X S，ZHANG L R，JIN R L，et al. Estrogen regulation of the expression of pain factor NGF in rat chondrocytes［J］. J Pain Res，2021（14）：931-940. DOI：10.2147/JPR.S297442.

［12］GOROWSKA-WOJTOWICZ E，DULIBAN M，KOTULA-BALAK M，et al. Modulatory effects of estradiol and its mixtures with ligands of GPER and PPAR on MAPK and PI3K/Akt signaling pathways and tumorigenic factors in mouse testis explants and mouse tumor leydig cells［J］. Biomedicines，2022，10（6）：1390. DOI：10.3390/biomedicines10061390.

［13］JIANG N，AN J Y，YANG K，et al. NLRP3 inflammasome: a new target for prevention and control of osteoporosis?［J］. Front Endocrinol（Lausanne），2021，12：752546. DOI：10.3389/fendo.2021.752546.

［14］DRAGIN N，NANCY P，VILLEGAS J，et al. Balance between estrogens and proinflammatory cytokines regulates chemokine production involved in thymic germinal center formation［J］. Sci Rep，2017，7（1）：7970. DOI：10.1038/s41598-017-08631-5.

［15］WU X B，CAO D L，ZHANG X，et al. CXCL13/CXCR5 enhances sodium channel Nav1.8 current density via p38 MAP kinase in primary sensory neurons following inflammatory pain［J］. Sci Rep，2016，6：34836. DOI：10.1038/srep34836.

［16］SONG X X，JIN L Y，LI X F，et al. Substance P mediates estrogen modulation proinflammatory cytokines release in intervertebral

disc [J]. Inflammation, 2021, 44 (2): 506-517. DOI: 10.1007/s10753-020-01347-1.

[17] JI J, HE Q R, LUO X, et al. IL-23 enhances C-fiber-mediated and blue light-induced spontaneous pain in female mice [J]. Front Immunol, 2021, 12: 787565. DOI: 10.3389/fimmu.2021.787565.

[18] 王芷，宋小星，张富军. 雌激素调控去势小鼠疼痛的炎症机制[J]. 上海交通大学学报：医学版，2017，37 (7)：936-941. DOI：10.3969/j.issn.1674-8115.2017.07.009

[19] POHÓCZKY K, KUN J, SZALONTAI B, et al. Estrogen-dependent up-regulation of TRPA1 and TRPV1 receptor proteins in the rat endometrium [J]. J Mol Endocrinol, 2016, 56 (2): 135-149. DOI: 10.1530/JME-15-0184.

[20] KAUR S, MCDONALD H, TONGKHUYA S, et al. Estrogen exacerbates the nociceptive effects of peripheral serotonin on rat trigeminal sensory neurons [J]. Neurobiol Pain, 2021, 10: 100073. DOI: 10.1016/j.ynpai.2021.100073.

[21] GU Y, ZHANG N X, ZHU S J, et al. Estradiol reduced 5-HT reuptake by downregulating the gene expression of Plasma Membrane Monoamine Transporter (PMAT, Slc29a4) through estrogen receptor β and the MAPK/ERK signaling pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2022, 924: 174939. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.174939.

[22] MA W, ST-JACQUES B, RUDAKOU U, et al. Stimulating TRPV1 externalization and synthesis in dorsal root ganglion neurons contributes to PGE2 potentiation of TRPV1 activity and nociceptor sensitization [J]. Eur J Pain, 2017, 21 (4): 575-593. DOI: 10.1002/ejp.959.

[23] COLLOCA L, LUDMAN T, BOUHASSIRA D, et al. Neuropathic pain [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17002. DOI: 10.1038/nrdp.2017.2.

[24] MEACHAM K, SHEPHERD A, MOHAPATRA D P, et al. Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms [J]. Curr Pain Headache Rep, 2017, 21 (6): 28. DOI: 10.1007/s11916-017-0629-5.

[25] XU Z Z, CHEN Q Y, DENG S Y, et al. 17β-estradiol attenuates neuropathic pain caused by spared nerve injury by upregulating CIC-3 in the dorsal root ganglion of ovariectomized rats [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 1205. DOI: 10.3389/fnins.2019.01205.

[26] DENG C, GU Y J, ZHANG H, et al. Estrogen affects neuropathic pain through upregulating N-methyl-D-aspartate acid receptor 1 expression in the dorsal root ganglion of rats [J]. Neural Regen Res, 2017, 12 (3): 464-469. DOI: 10.4103/1673-5374.202925.

[27] MA J N, MCFARLAND K, OLSSON R, et al. Estrogen receptor beta selective agonists as agents to treat chemotherapeutic-induced neuropathic pain [J]. ACS Chem Neurosci, 2016, 7 (9): 1180-1187. DOI: 10.1021/acschemneuro.6b00183.

[28] NADERI A, ASGARI A R, ZAHED R, et al. Estradiol attenuates spinal cord injury-related central pain by decreasing glutamate levels in thalamic VPL nucleus in male rats [J]. Metab Brain Dis, 2014, 29 (3): 763-770. DOI: 10.1007/s11011-014-9570-z.

[29] GUO W, MIYOSHI K, DUBNER R, et al. Spinal 5-HT3 receptors mediate descending facilitation and contribute to behavioral hypersensitivity via a reciprocal neuron-glial signaling cascade [J]. Mol Pain, 2014, 10: 35. DOI: 10.1186/1744-8069-10-35.

[30] KAUR S, HICKMAN T M, LOPEZ-RAMIREZ A, et al. Estrogen modulation of the pronociceptive effects of serotonin on female rat trigeminal sensory neurons is timing dependent and dosage dependent and requires estrogen receptor alpha [J]. Pain, 2022, 163 (8): e899-e916. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002604.

[31] CHEN J H, SUN Y, JU P J, et al. Estrogen augmented visceral pain and colonic neuron modulation in a double-hit model of prenatal and adult stress [J]. World J Gastroenterol, 2021, 27 (30): 5060-5075. DOI: 10.3748/wjg.v27.i30.5060.

[32] ZHOU L J, YANG T, WEI X, et al. Brain-derived neurotrophic factor contributes to spinal long-term potentiation and mechanical hypersensitivity by activation of spinal microglia in rat [J]. Brain Behav Immun, 2011, 25 (2): 322-334. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.09.025.

[33] IMLACH W L, BHOLA R F, MOHAMMADI S A, et al. Glycinergic dysfunction in a subpopulation of dorsal horn interneurons in a rat model of neuropathic pain [J]. Sci Rep, 2016, 6: 37104. DOI: 10.1038/srep37104.]

[34] LYU C, MULDER J, BARDE S, et al. G protein-gated inwardly rectifying potassium channel subunits 1 and 2 are down-regulated in rat dorsal root ganglion neurons and spinal cord after peripheral axotomy [J]. Mol Pain, 2015, 11: 44. DOI: 10.1186/s12990-015-0044-z.

[35] DEFAZIO R A, NAVARRO M A, ADAMS C E, et al. Estradiol enhances the depolarizing response to GABA and AMPA synaptic conductances in arcuate kisspeptin neurons by diminishing voltage-gated potassium currents [J]. J Neurosci, 2019, 39 (48): 9532-9545. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0378-19.2019.

[36] WU X B, CAO D L, ZHANG X, et al. CXCL13/CXCR5 enhances sodium channel Nav1.8 current density via p38 MAP kinase in primary sensory neurons following inflammatory pain [J]. Sci Rep, 2016, 6: 34836. DOI: 10.1038/srep34836.

[37] SALEM M L, HOSSAIN M S, NOMOTO K. Mediation of the immunomodulatory effect of beta-estradiol on inflammatory responses by inhibition of recruitment and activation of inflammatory cells and their gene expression of TNF-alpha and IFN-gamma [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2000, 121 (3): 235-245. DOI: 10.1159/000024323.

[38] LEE J Y, CHOI H Y, JU B G, et al. Estrogen alleviates neuropathic pain induced after spinal cord injury by inhibiting microglia and astrocyte activation [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864 (7): 2472-2480. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.04.006.

[39] 刘艳敏，费以琳，黎星森，等. 雌激素促进星形胶质细胞系U-87增殖和侵袭[J]. 基础医学与临床，2020，40 (3)：305-309. DOI：10.3969/j.issn.1001-6325.2020.03.005.

[40] ZAJĄCZKOWSKA R, KOCOT-KĘPSKA M, LEPPERT W, et al. Bone pain in cancer patients: mechanisms and current treatment [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (23): 6047. DOI: 10.3390/ijms20236047.

[41] YONEDA T, HIASA M, NAGATA Y, et al. Acidic



microenvironment and bone pain in cancer-colonized bone [J]. Bonekey Rep, 2015, 4: 690. DOI: 10.1038/bonekey.2015.58.

[42] YONEDA T, HIASA M, OKUI T, et al. Sensory nerves: A driver of the vicious cycle in bone metastasis? [J]. J Bone Oncol, 2021, 30: 100387. DOI: 10.1016/j.jbo.2021.100387.

[43] QUAIL D F, JOYCE J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis [J]. Nat Med, 2013, 19 (11): 1423-37. DOI: 10.1038/nm.3394.

[44] BARAL P, UDIT S, Chiu IM. Pain and immunity: implications for host defence [J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19 (7): 433-447. DOI: 10.1038/s41577-019-0147-2.

[45] LI Y, CAI J, HAN Y, et al. Enhanced function of TRPV1 via up-regulation by insulin-like growth factor-1 in a rat model of bone cancer pain [J]. Eur J Pain, 2014, 18 (6): 774-784. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2013.00420.x.

[46] DE FRANCESCO E M, PELLEGRINO M, SANTOLLA M F, et al. GPER mediates activation of HIF1α/VEGF signaling by estrogens [J]. Cancer Res, 2014, 74 (15): 4053-4064. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3590.

[47] ZHANG Z L, DENG M L, HUANG J J, et al. Microglial annexin A3 downregulation alleviates bone cancer-induced pain through inhibiting the Hif-1α/vascular endothelial growth factor signaling pathway [J]. Pain, 2020, 161 (12): 2750-2762. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001962.

[48] SMEESTER B A, O'BRIEN E E, MICHLITSCH K S, et al. The relationship of bone-tumor-induced spinal cord astrocyte activation and aromatase expression to mechanical hyperalgesia and cold hypersensitivity in intact female and ovariectomized mice [J]. Neuroscience, 2016, 324: 344-354. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.030.

[49] XU M S, WANG Y, XIA R L, et al. Role of the CCL2-CCR2 signalling axis in cancer: mechanisms and therapeutic targeting [J]. Cell Prolif, 2021, 54 (10): e13115. DOI: 10.1111/cpr.13115.

[50] SHEN W, HU X M, LIU Y N, et al. CXCL12 in astrocytes contributes to bone cancer pain through CXCR4-mediated neuronal sensitization and glial activation in rat spinal cord [J]. J Neuroinflammation, 2014, 11: 75. DOI: 10.1186/1742-2094-11-75.

[51] HE M, YU W W, CHANG C, et al. Estrogen receptor α promotes lung cancer cell invasion via increase of and cross-talk with infiltrated macrophages through the CCL2/CCR2/MMP9 and CXCL12/CXCR4 signaling pathways[J]. Mol Oncol, 2020, 14(8): 1779-1799. DOI: 10.1002/1878-0261.12701.

[52] LUO J, HUANG X X, LI Y L, et al. GPR30 disrupts the balance of GABAergic and glutamatergic transmission in the spinal cord driving to the development of bone cancer pain [J]. Oncotarget, 2016, 7 (45): 73462-73472. DOI: 10.18632/oncotarget.11867.

[53] FRADET A, AOREL H, BOUAZZA L, et al. Dual function of ERRα in breast cancer and bone metastasis formation: implication of VEGF and osteoprotegerin [J]. Cancer Res, 2011, 71 (17): 5728-5738. DOI: 10.1158/0008-5472.

[54] MATHILDE B, ALEXANDRA L, CYRIL B, et al. ERRα expression in bone metastases leads to an exacerbated antitumor immune response [J]. Cancer Res, 2020, 80 (13): 2914-2926.

[55] FRADET A, BOUCHET M, DELLIAUX C, et al. Estrogen related receptor alpha in castration-resistant prostate cancer cells promotes tumor progression in bone [J]. Oncotarget, 2016, 7 (47): 77071-77086. DOI: 10.18632/oncotarget.12787.

（收稿日期：2023-08-14；修回日期：2023-09-05）

（本文编辑：曹新阳）